

Année 1967

THÈSE

N°

621

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LEFRANC Marie-Noëlle

Née le 8 janvier 1939 à SAIGON (Sud Viet-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE REFSUM

A propos d'une nouvelle observation

Président : M. Guy OFFRET, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549003_0015

Année 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LEFRANC Marie-Noëlle

Née le 8 janvier 1939 à SAIGON (Sud Viet-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE REFSUM

A propos d'une nouvelle observation

Président : M. Guy OFFRET, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	N...
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
{ Baudelocque	MERGER (R.)
{ Saint-Antoine	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
— — (Cochin)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZIGONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BROUET (G.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÈZE (S. de)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	DEGHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	JUDET (R.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
— — (Necker)	LAPLANE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Lariboisière)	RAMBERT (P.)
— — (Pitié)	WOLFROMM (R.)
— — (Rothschild)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A mes Frères et Soeurs

A tous mes proches.

A Monsieur le Professeur G. OFFRET

Professeur de Clinique Ophtalmologique
de la Faculté de Médecine de Paris.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueux
dévouement

A Messieurs les Membres du Jury de cette Thèse.

A Monsieur le Docteur M. BONDUELLE
Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph
Chef du Service de Neurologie

Qui nous a permis d'étudier, dans son service,
le cas dont cette Thèse fait l'objet.
En témoignage de notre gratitude et de notre respect.

A Monsieur le Docteur J. LAVAT
Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph
Chef du Service d'Ophtalmologie

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance
et l'assurance de notre dévouement.

I - I N T R O D U C T I O N

Parmi les maladies hérédo-dégénératives du Système Nerveux, l'affection dont nous nous proposons de présenter un cas ne fut individualisée qu'en 1945 par un auteur Norvégien, S.REFSUM, sous le nom :

d'HEREDOPATHIA ATACTICA POLYNEURITIFORMIS ou Syndrome de REFSUM

Après l'historique de ce Syndrome, nous présenterons une étude descriptive de la maladie portant sur les cinq premiers cas décrits par Monsieur REFSUM . Nous rapporterons ensuite une observation recueillie à l'Hôpital St Joseph , Paris.

A partir des publications de la littérature, nous étudierons ensuite ce syndrome au point de vue clinique, anatomique, chimique et étiologique, en insistant sur la symptomatologie oculaire qui apporte un intérêt diagnostique et nosologique de grande valeur.

II - HISTORIQUE -

C'est en 1945 que le Professeur Sigwald REFSUM, à Oslo, observe pour la première fois un syndrome familial qu'il nomme :

HEREDO ATAXIA HEMERALOPICA POLYNEURITIFORMIS . Un an plus tard, il publie les observations de 5 malades adultes - membres de deux familles Norvégiennes - ne présentant entre elles, aucun lien de parenté.

Pour différencier cette affection des Ataxies héréditaires, REFSUM lui donne une appellation plus précise : HEREDOPATHIA ATACTICA POLYNEURITIFORMIS - appellation qu'elle porte encore aujourd'hui.

Nous rappellerons que, déjà en 1939, Messieurs THIEBAUT, LEMOYNE et GUILLAUMAT, en France, avaient présenté à la Société de Neurologie, l'observation d'un malade atteint d'une affection neurologique congénitale qui ne pouvait être classée alors dans aucun cadre connu . Mais, lorsque 20 ans plus tard, le malade fut revu, il fut reconnu porteur de la maladie décrite par REFSUM . C'est donc à ces Auteurs Français qu'il faudrait mieux attribuer la première publication.

En 1949, REFSUM, SALMONSEN, SKATVEDT, observent 4 nouveaux cas chez des enfants : 2 jumeaux (dont les grands-parents maternels étaient cousins), 1 fille sans antécédent de consanguinité et 1 garçon dont les parents étaient cousins germains . Chez 3 de ces enfants, la maladie a débuté à l'âge de 7 ans, chez le dernier à l'âge de 4 ans.

En 1950, aux U.S.A., REESE, BARETA, décrivent un cas survenu chez un homme qui mourut à 37 ans . Les premiers, ils attirent l'attention sur les nerfs périphériques en en décrivant les altérations anatomiques.

En 1951, un nouveau cas est publié par CLARKE, CRITCHLEY.

En 1953, 2 cas sont rapportés par KJELLSON

En 1954, un rapport préliminaire étudiant les modifications anatomopa-

thologiques observées chez les malades vus par REFSUM, est publié par CAMMERMEYER.

En 1956, il en fait une description plus détaillée et confirme les travaux de REESE et BARETA.

CAMMERMEYER insiste sur l'atteinte des nerfs périphériques dont les lésions permettent d'identifier la maladie et de la classer dans le groupe des Polyneuropathies hypertrophiques interstitielles.

En 1956, ROSS, FLEMING rapportent les observations de deux malades, frère et soeur dont les parents sont cousins germains.

En 1958, HEYCOCK et WILSON décrivent un cas chez une petite fille de 4 ans (diabétique de surcroît)

et ASHENHURST, MILLAR, MILLIKEN (en Angleterre) - 3 cas - (1 frère et 2 soeurs d'une même fratrie.)

En 1959, EDSTROM, GRANTOFT, SANDRING (en Suède) rapportent 3 cas survenus dans la même famille.

et, en Angleterre, GORDON, HUDSON, décrivent 3 nouveaux cas (un des malades présentant une atteinte cardiaque sévère dont les lésions furent vérifiées et décrites anatomiquement).

En même temps, en Belgique, TOUSSAINT, GOERS et TOPPET publient un cas isolé chez une femme de 34 ans (dont l'observation avait été présentée en 1958 par BOSSU et LUYPART sous le nom de Syndrome d'Usher).

En 1961, VALTEMA et VERJAAL, en Hollande, présentent le cas d'un malade de 37 ans (issu d'un mariage consanguin) né avec une cataracte et des pieds creux bilatéraux, dont la maladie fut particulièrement bien suivie dans son évolution.

La même année, en France, le Professeur DEREUX à Lille, observe un cas de syndrome de REFSUM chez une femme dont l'histoire familiale est très riche : elle a 5 frères et soeurs tous héméralopes . Une soeur de 38 ans examinée à La Salpêtrière est reconnue atteinte du même syndrome complet . D'autre part, deux oncles maternels sont héméralopes ainsi que les enfants d'un troisième oncle maternel.

En 1963, en France, M. ARDOUIN, J. PECKER, J. PETIT et Y.M. FEUVRIER, présentent le cas d'une femme de 31 ans atteinte de quadriplégie, ichtyose, anomalies dysmorphiques : nez plat, pommettes saillantes, pouces plats.

L'albuminorachie : était à 6,20 g/L.

La malade présentait quelques opacités cristallines sous-capsulaires postérieures et une rétinite pigmentaire atypique.

III - ETUDE DESCRIPTIVE DES CINQ PREMIERS CAS OBSERVES PAR REFSUM -

Ce sont les observations des premiers malades qui peuvent le mieux illustrer l'aspect clinique et évolutif de l'HEREDOPATHIA ATACTICA POLYNEURITIFORMIS . Depuis leur publication par S.REFSUM, peu de modifications ont été apportées à leur étude.

Il s'agit de 5 malades appartenant à deux familles (A et B) sans aucun lien de parenté.

FAMILLE A

comprenait 59 personnes connues - 33 étant encore en vie en 1945 . Seuls, deux membres de cette famille ne furent pas examinés par REFSUM.

Dans les antécédents : rien de pathologique à signaler : un oncle présentant un léger tremblement intentionnel des deux bras et un cousin hospitalisé pour "dépression nerveuse".

Un fait à retenir : les deux grands pères des malades sont frères et les parents sont donc cousins germains.

Malade N°1 : homme de 40 ans (Editeur)

Histoire de la Maladie : Depuis l'enfance, il reconnaît avoir toujours eu du mal à s'équilibrer lors de la marche, et, il y a plusieurs années qu'il se dirige difficilement dans l'obscurité . Il trouve ses pupilles anormalement petites et son champ visuel très limité:

- depuis 5/6 ans, baisse de l'audition d'évolution assez irrégulière, progressive dans l'ensemble et qui parfois s'accroît brusquement (alors que les troubles de l'équilibre s'aggravent).

- quelques mois avant son hospitalisation, ce sont des fourmillements dans les mains et les pieds qui apparaissent et quelques jours après, un engourdissement des quatre membres.

- la station debout - sans appui - est difficile . En outre, le malade n'a plus aucune force dans les mains.

- après une rémission de 15 Jours environ, pendant laquelle la force musculaire est revenue à peu près normale, la quadriparésie s'aggrave brusquement, et l'hospitalisation du malade est nécessaire.

Lors de l'examen, le tableau clinique se montre complexe.

1. Les signes neurologiques dominant : Il s'agit d'une polynévrite symétrique des 4 membres - prédominant aux extrémités.

- La marche sans appui est impossible . La démarche est particulière : steppage net et écartement des pieds, faisant évoquer l'adjonction d'une composante Ataxique.

- Parésie globale des 4 membres, avec une diminution plus importante de la force musculaire au niveau des mains, cette force étant difficile à apprécier aux membres inférieurs tant les mouvements sont douloureux.

- Les réflexes : - Rotuliens droit et gauche sont faibles,
- Achilléens sont abolis

- Il existe une atrophie musculaire étendue de tous les muscles des membres . Mais ce sont surtout les petits muscles de la main ainsi que les fléchisseurs du pied qui sont touchés.

- Une hyperalgésie moyenne au niveau des jambes est constatée . Elle est plus vive à la plante des pieds ainsi que sur une zone en ceinture de deux travers de doigts sous l'ombilic.

- La sensibilité superficielle est perturbée aux extrémités des membres.

- La sensibilité profonde est très atteinte (avec trouble du sens de position du gros orteil) et abolition de la perception des vibrations dans les deux jambes.

- Il existe d'autres symptômes neurologiques discrets mais évoquant une participation cérébelleuse (déjà évoquée sur l'ataxie à laquelle s'ajoutent :

- un léger tremblement intentionnel des deux bras,
- une adiadococinésie discrète,

- une hypotonie du bras gauche
- ainsi qu'un Nystagmus de faible intensité dans le regard latéral)
- La ponction lombaire pratiquée, montre :
 - une Albuminorachie à Ig/L.
 - contenu cellulaire : normal.

2. Troubles de l'audition :

- à droite : diminution importante de l'acuité auditive
- à gauche : surdité complète - L'audiogramme montre qu'il s'agit d'une surdité de perception neurogène.
- Les réactions vestibulaires : sont normales des deux côtés

3. Les signes oculaires :

- Les pupilles : en myosis d'environ 1,5 à 2 mm de diamètre,
 - la pupille gauche est irrégulière, un peu angulaire, ovale dans le sens vertical,
 - le réflexe phomoteur est très lent,
 - mais la réaction à l'accommodation se fait normalement,
 - sous l'effet de l'homatropine, il ne se produit pas de dilatation pupillaire.
- L'acuité visuelle des deux yeux est défectueuse . Après correction d'une myopie de - 6 D, elle ne dépasse pas 5/20.
- Le champ visuel est réduit des deux côtés à 10° environ autour du point de fixation.
- F.O. : la rétine difficile à voir à cause du myosis paraît normale.

4- Les signes cardiaques:

leur découverte fut faite lors de l'examen, car ils n'entraînaient pas de signes fonctionnels notables.

Cliniquement : tachycardie régulière

A l'auscultation : les bruits du coeur sont assourdis

L'E.C.G. : montre des altérations myocardiques :

Ondes T1 et T2 , diphases

T3 négative

dépression des segments ST I et ST 2

5. Anomalies osseuses :

sont révélées uniquement par des signes radiologiques qui montrent une "dysplasie épiphysaire" manifestée par :

- une irrégularité des contours osseux articulaires au niveau des épaules, genoux, chevilles.

- Le col anatomique de l'humérus présente un "aspect soufflé".

- La partie moyenne du tibia droit est épaissie.

Il existe une exostose des tubérosités tibiales, des petits ostéophytes au niveau de l'astragale et de l'extrémité inférieure de l'humérus.

EVOLUTION - Le malade reste deux mois hospitalisé . Son état demeure stationnaire; plusieurs crises de vomissements inexpliqués sont seules à signaler . Le malade meurt brusquement (après quelques jours d'état subfébrile) dans un tableau de "paralysie" respiratoire.

En résumé : Malade de 41 ans, issu de parents cousins germains ayant présenté des antécédents d'ataxie et d'héméralopie - est atteint depuis 6 mois de polyradiculonévrite des 4 membres, s'accompagnant de dissociation albumino-cytologique du LCR . L'examen montre de plus, l'existence d'une surdité neurogène, des anomalies pupillaires et des signes oculaires faisant évoquer une dégénérescence Tapeto Rétinienne sans modification rétinienne, de troubles myocardiques et d'anomalies osseuses.

L'évolution se termine par la mort, par paralysie respiratoire.

Malade N°2 : Soeur du précédent; elle est âgée de 32 ans.

Histoire de la maladie : Elle reconnaît difficilement les objets dans l'obscurité depuis plusieurs années.

Son champ visuel est anormalement étroit . Mais dans l'ensemble, cette femme se porte bien, à part quelques poussées d'hydarthrose dans les deux genoux.

A l'âge de 28 ans, apparaît progressivement une instabilité à la marche qui s'est accentuée . On note également que 2 mois avant son hospitalisation elle dut se faire soigner pour sinusite fébrile qui s'accompagnait d'un état

nauséux permanent . C'est un mois plus tard que fourmillements et douleurs apparaissent dans les bras et les jambes, puis une faiblesse musculaire des 4 membres impose son hospitalisation.

L'examen met en évidence un tableau comparable à celui observé chez son frère . Il existe :

1. Un syndrome neurologique identique où prédomine une polyradiculonévrite des 4 membres d'intensité plus importante, avec une parésie diffuse surtout aux extrémités et une Areflexie des muscles des membres.

La sensibilité profonde est gravement atteinte : il n'existe aucune perception des vibrations dans les 4 membres . Le sens de position est très perturbé.

Le signe de Romberg est positif.

La démarche, comme chez le frère est ataxique et on trouve aux membres supérieurs et inférieurs une certaine dysmétrie avec adiadococinésie.

La malade refusant la ponction lombaire, aucun examen du L.C.R. n'est pratiqué.

2. L'acuité auditive et l'audiogramme sont normaux.

3. Les signes oculaires , rappellent ceux observés chez le frère.

- Les pupilles sont plus régulières, de diamètre : 3 mm, mais ne dépassent pas 5 mm sous l'action des instillations répétées d'homatropine.

- L'acuité visuelle : 5/10 après correction de (90°-1,5)-3,5 D. des 2 côtés
Le champ visuel de l'oeil droit et de l'oeil gauche est retréci concentriquement à 30°.

- L'examen du F.O. : dans l'ensemble, les artères sont très fines . Il n'existe pas d'anomalies de la pigmentation rétinienne.

4. A noter d'autre part : un aspect particulier de la peau qui est rugueuse, ichtyosique sur presque toute la surface du corps, épargnant la face et le cuir chevelu.

5. Une tachycardie régulière (100/min.)

L'E.C.G. : montre des altérations identiques à celles observées chez le frère.

6. Radiologiquement : il existe une irrégularité et inégalité des contours osseux au niveau des articulations des épaules, coudes et surtout genoux.

EVOLUTION : brusquement, la malade meurt, alors qu'elle était en observation (probablement d'un arrêt respiratoire brutal).

En résumé : Femme de 32 ans, soeur du malade précédent, qui depuis plusieurs années présente une héméralopie et a fait plusieurs poussées recidivantes d'hyarthrose du genou . Un mois après une sinusite, une polyradiculonévrite est apparue . Il existe une atteinte importante de la sensibilité profonde, une Ataxie, une Ichtyose . Les signes visuels évoquent une dégénérescence Tapeto-rétinienne sans modification pigmentaire.

Il existe également des troubles myocardiques et une dysplasie épiphysaire des coudes, épaules et genoux.

Mort brutale par paralysie respiratoire.

FAMILLE B.

REFSUM observe 5 ans plus tard, trois nouveaux malades porteurs d'une affection semblable.

Le premier est le seul membre atteint d'une fratrie de 8 enfants.

Les deux autres sont soeurs et cousines germaines du premier.

Renseignements au sujet de cette famille :

L'arrière grand père maternel (du 1er malade) et l'arrière grand mère maternelle (des deux autres) sont frère et soeur, première preuve de consanguinité, déjà lointaine renforcée par le mariage des parents des malades qui s'est fait entre cousins germaines . De plus, le père du premier malade était le frère de la mère des deux autres et sa mère, la soeur du père de celles-ci, de telle sorte que le patrimoine génétique de ces trois malades était identique.

REFSUM put examiner 65 personnes de cette famille, sur les 116 en vie qu'elle comprenait.

Un oncle s'est suicidé dans des conditions assez imprécises.

Un autre oncle était schizophrène et fut interné.

Quant au père du premier malade, il fut également interné plusieurs fois pour "psychose".

Malade n°1 : C'est un marin pêcheur de 23 ans.

Histoire de la maladie : Pendant l'hiver 1939, au cours d'une pêche dans les Iles Lofoten, apparaît une parésie progressive de la jambe droite . Le malade avait déjà remarqué qu'il voyait mal dans l'obscurité depuis quelques temps, et que sa vue était toujours meilleure l'été que l'hiver . Quatre ans plus tard, 1943, il se fait amputer d'un orteil mal formé, et au décours de cette intervention, une psychose aiguë le fait isoler en milieu psychiatrique. Son état redevient normal, mais dès qu'il peut se lever, il s'aperçoit qu'il n'a plus de force dans la jambe gauche.

L'examen : montre un tableau moins complet, représenté surtout par des signes neurologiques et oculaires.

1. La Polyradiculonévrite, localisée aux membres inférieurs : il existe une parésie très nette de la flexion et de l'extension des deux pieds surtout à droite.

Les Réflexes : Rotuliens : sont diminués

Achilléens : sont abolis

Il existe une fonte musculaire très importante des muscles de jambe plus marquée à droite, ainsi qu'une atrophie des petits muscles du pied donnant une impression de pied creux.

L'electromyogramme : montre une réaction très diminuée aux stimulations galvaniques et faradiques pratiquées au niveau du triceps sural et des péroniers.

- Le sens de position du gros orteil est perturbé.

- le malade ne perçoit aucune vibration au niveau des deux pieds.

- Le signe de Romberg est positif

- Dans le liquide cephalo-rachidien : il existe une nette dissociation albumino-cytologique avec un taux d'albumine à 2 g/L.

2. Les signes oculaires sont moins accentués :

- Les Pupilles : régulières, ont un diamètre de 3,5 mm environ . Elles réagissent bien à la lumière et à l'accommodation.

- L'acuité visuelle, après correction d'une myopie de 0,50 D, est de 10/10 pour chaque oeil.

Il existe un certain degré de retrécissement du champ visuel qui est limité à 50° du côté temporal et à 30° du côté nasal.

- L'examen ophtalmoscopique : il existe des anomalies rétinienne manifestes . Les papilles de couleur normale sont entourées d'un halo blanc étroit d'atrophie chorio-rétinienne.

Les vaisseaux et en particulier les artères ont un calibre diminué.

Mais surtout la choroïde, paraît atrophique - plus à la périphérie du F.O. laissant par endroit voir la sclérotique.

De minuscules dépôts pigmentaires d'aspect poussiéreux sont éparpillés sur toute la rétine, plus denses, vers la périphérie, se groupant parfois en aras qui n'ont pas la forme habituelle des ostéoblastes.

EVOLUTION : elle se fit vers l'aggravation après une amélioration de courte durée : il y eut une accentuation de la parésie aux membres inférieurs et apparition d'un tremblement intentionnel.

L'E.C.G., pratiqué montrait un allongement de l'espace PR.

Le champ visuel : devint de plus en plus retréci.

En résumé : il s'agissait d'une polyradiculonévrite des membres inférieurs à prédominance droite, apparue progressivement chez un homme de 23 ans ayant présenté dans ses antécédents une héméralopie, des troubles de la sensibilité profonde et une Ataxie.

L'examen du L.C.R. montrait une dissociation albumino-cytologique . De plus, il existait une Rétinite pigmentaire atypique dont l'évolution se fit vers l'aggravation.

Malade N°2 : Femme de 38 ans, cousine germaine du précédent.

Histoire de la maladie : vers l'âge de 32 ans sont apparues une Héméralopie et un Retrecissement progressif du champ visuel.

5 ans plus tard : ce sont des fourmillements et des douleurs qui apparaissent, accompagnés d'une perte de la sensibilité tactile dans les mains et les pieds; puis s'installe une parésie des 4 membres qui oblige la malade à garder le lit.

Après une amélioration de courte durée, son état s'aggrave de nouveau.

La malade constate en outre, une diminution de l'audition, plus accentuée à droite.

L'examen : permet de constater :

1. une atteinte polynévritique sévère de tous les membres, avec atrophie musculaire généralisée, surtout aux extrémités distales et aréflexie tendineuse complète.

Il existe des douleurs spontanées si intenses, qu'elles empêchent d'apprécier la force musculaire (diminuée semble-t-il, surtout dans les mains et les pieds.)

La marche est ataxique.

Le signe de Romberg est retrouvé.

Il existe de très gros troubles de la sensibilité profonde.

Aux membres supérieurs : il existe un petit tremblement intentionnel, plus marqué à droite.

L'examen du L.C.R. montre une nette dissociation albumino-cytologique avec Albumine à 2 g/L.

2. Il existe des deux côtés une baisse de l'audition d'origine neurogène . Mais les épreuves vestibulaires sont normales.

3. Au point de vue oculaire : les yeux sont emmetropes.

L'acuité visuelle : 8/10.

Les pupilles sont régulières . Elles réagissent plus lentement à la lumière que normalement, mais elles se contractent assez bien à l'accomodation.

Les signes Rétiniens sont ceux d'une Dégénérescence Tapéto-Rétinienne d'aspect atypique.

2 Les papilles sont assez pâles . Les vaisseaux ont un calibre diminué.

Sous la macula on voit de fins remaniements pigmentaires chorio-rétiniens plus prononcés dans le champ rétinien périphérique . Malgré l'existence de quelques formations pigmentaires en Ostéoblastes, ils n'ont pas l'aspect d'une Rétinite Pigmentaire typique.

Le champ visuel est considérablement rétréci, d'aspect tubulaire.

4. Enfin, à noter d'une part, des malformations osseuses des orteils qui, tous sauf les premiers sont repliés en marteau.

5. et d'autre part, des signes cardiaques :

- une tachycardie régulière à 120/min.
- l'électro-cardiogramme : montre des anomalies d'origine myocardiques
 - Onde TI diphasique
 - T2 et T3 négatives
 - dépression du segment ST

EVOLUTION : son état, pendant l'hospitalisation s'améliore; les douleurs diminuent d'intensité; la marche redevient à peu près normale; la force musculaire incomplètement récupérée, les réflexes ostéo-tendineux abolis.

6 mois plus tard: le champ visuel est encore rétréci, la baisse de l'audition accentuée.

1 an plus tard, la malade trouve qu'elle va mieux, mais l'Examen, montre qu'en réalité, l'Atrophie musculaire s'est aggravée, et que l'Ataxie est beaucoup plus nette qu'avant.

En résumé : il s'agit d'une femme de 38 ans dont les parents sont cousins issus de germains, qui présente depuis 6 ans, une Héméralopie et un Retrecissement du champ visuel; une polyradiculonévrite grave des 4 membres s'installe en deux temps, séparés par une rémission de courte durée.

Il existe aussi des troubles de la sensibilité profonde, une Ataxie, ainsi qu'une Dégénérescence Tapéto-Rétinienne, une surdité, des malformations osseuses (orteils en marteau), des troubles cardiaques : tachycardie sinusale

et troubles électriques du fonctionnement myocardique.

L'évolution progressive se fit vers l'aggravation.

Malade N°3 : soeur de la malade précédente . Agée de 33 ans.

Histoire de la maladie : c'est vers 25 ans que l'héméralopie est apparue et 5 ans avant les troubles neurologiques (douleurs dans les jambes, troubles de la marche et parésie des membres inférieurs).

L'examen : met en évidence une forme clinique moins complète et moins sévère .
Il existe :

1. Une polynévrite localisée uniquement aux membres inférieurs avec atrophie musculaire importante.
2. une Ichtyose, au niveau des jambes et de l'abdomen.
3. une dégénérescence Tapeto-Rétinienne.

- VODG : 10/10

- FO : à la périphérie, existent quelques remaniements pigmentaires de la rétine qui, avec un certain degré de rétrécissement du champ visuel, évoquent une rétinite pigmentaire à minima.

EVOLUTION : La malade meurt brusquement, alors qu'elle venait pour un examen.

En résumé : Femme de 33 ans, héméralopique depuis 8 ans, présentant une polynévrite des membres inférieurs, une ichtyose, une dégénérescence Tapeto-Rétinienne à minima . Mort Brutale.

L'héméralopie et la limitation concentrique du champ visuel sont dans ces observations les premiers signes de la maladie.

Les anomalies pupillaires furent observées dans 3 cas . Quant aux modifications pigmentaires de la rétine (type dégénérescence Tapeto-Rétinienne atypique) elles furent observées dans trois cas également.

Au point de vue neurologique, tous présentèrent une polynévrite et une ataxie (avec signe de Romberg).

L'examen du L.C.R. pratiqué chez quatre des malades, montra une dissociation albumino-cytologique.

Quant aux autres signes :- des troubles de l'audition d'origine neurogène furent constatés dans deux cas sans atteinte vestibulaire.

- des malformations osseuses et atteintes myocardi-ques, dans 4 cas.

Tous ces signes permirent à S. REFSUM de conclure à une entité clinique encore inconnue

V - OBSERVATION PERSONNELLE

Mademoiselle G...MICHELE : 21 ans, est adressée dans le Service du Docteur M. BONDUELLE, pour la première fois, le 22 Septembre 1965, pour :

- des paresthésies des membres inférieurs,
- et des troubles de la marche,

apparus progressivement, depuis le 15 Août 1965.

Antécédents : Cette malade présente une Rétinite pigmentaire et une cataracte bilatérales qui ont été découvertes à l'âge de 9 ans, à l'occasion d'une baisse progressive de l'acuité visuelle.

Antécédents familiaux : sont peu détaillés, mais intéressants :

En effet, la soeur de la malade est décédée à l'âge de 20 ans, aveugle, mais la cause de la mort n'a pu être précisée (complication rougeole,?).

Les parents : le père mort accidentellement en 1955.

La mère est morte en 1952, après une intervention chirurgicale . Cette femme aurait présenté un pied creux, mais on ignore, si elle était atteinte de troubles moteurs au niveau des membres inférieurs.

Chez les deux parents, aucun trouble visuel n'aurait été observé.

Il n'existait pas de consanguinité entre ceux-ci.

Histoire de la maladie : la malade est hospitalisée du 5 Octobre 1965 au 24 Décembre 1965 . Elle se plaignait de paresthésies des pieds et jambes remontant jusqu'à mi-jambes, en chaussette, avec impression de froid, picotements fourmillements.

A la marche, la malade avait l'impression de marcher sur des boules et sur un terrain qu'elle identifiait mal.

Il existait également des paresthésies au niveau des 2 mains, avec ici impression de chaleur . La sensibilité tactile était émoussée.

I - EXAMEN : la marche est difficile, il existe un steppage.

- Aux membres supérieurs : la force musculaire est diminuée à l'extrémité distale de façon symétrique.

La flexion et l'extension des poignets et des doigts sont diminuées.

Il y a abolition des réflexes bicipitaux et stylo radiaux, les autres réflexes étant présents.

Il existe une hypoesthésie à tous les modes, limitée aux mains.

- Aux membres inférieurs : il existe un important pied creux bilatéral.

- La Force musculaire : est diminuée globalement, mais surtout à l'extrémité distale . Au niveau des psoas, pas de déficit, mais il existe un déficit, modéré, au niveau des quadriceps,

- plus important, au niveau de la loge postérieure des jambes (la malade peut se tenir sur la pointe des pieds, mais ne peut décoller le talon du sol, les pieds pris séparément).

Le déficit de la loge antéro-externe des deux jambes est très accentué .

Il existe un steppage . La malade ne peut marcher sur les talons.

- Les réflexes : Rotuliens et achilléens sont abolis.

Il existe une hyperesthésie douloureuse des deux pieds et des deux jambes, et une hypoesthésie au tact, au chaud et au froid.

Il n'y a pas de trouble de la sensibilité profonde . Le sens de position est indemne, les vibrations sont perçues.

Le réflexe cutané plantaire : est en flexion des deux côtés.

Les réflexes cutanés abdominaux : sont présents.

La palpation des troncs nerveux ne révèle pas d'hypertrophie.

Il n'y a pas de troubles sphinctériens, ni de troubles de la sensibilité viscérale.

Il n'existe pas de signes cérébelleux.

Une ponction lombaire pratiquée au mois d'octobre 1965, montre :

- un liquide clair
- avec albumine : à 3g/l.
- 1 lymphocyte/mm³
- B W négatif

Les épreuves manométriques sont normales.

Le transit du lipiodol intra Rachidien est normal.

L'Electronyogramme (au niveau du pied droit et du jambier antérieur droit) : montre une atteinte neurogène périphérique avec ralentissement considérable de la vitesse de conduction.

La Biopsie musculaire (jambier antérieur) : ne montre pas d'altération significative.

La Biopsie nerveuse (pratiquée par le Pf.Ag. LAPRESLE) : montre "une demyélisation avancée avec sclérose collagène ... mais sans image en Bulbe d'oignon. Ces altérations témoignent d'un processus neurogène, mais non spécifique."

II - EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE (effectué dans le Service du Dr LAVAT par le Dr Daniel LEFRANC) confirme l'existence d'une Rétinite pigmentaire des plus typiques.

Le début de la gêne visuelle remonte à l'âge de 7/8 ans . Il ne s'agissait pas d'une héméralopie - qui d'ailleurs n'a jamais été au premier plan de la symptomatologie - mais d'une baisse de l'acuité visuelle constatée en classe.

Lors de l'examen (7 octobre 1965)

- l'acuité visuelle : O.D. = 4/10 faible
O.G. = 2/10
avec correction, non améliorable.
- motricité oculaire: normale dans son excursion,
légère exotropie avec discret nystagmus de fixation.
- les pupilles : en mydriase relative bilatérale et symétrique.
- les Réflexes Photo-moteurs : sont présents mais obtenus avec une certaine lenteur.
- l'action des Collyres Mydriatiques : d'intensité normale.

- l'examen au Biomicroscope : Il existe une Cataracte bilatérale de type nucléaire réalisant un aspect poussiéreux avec de gros flocons sous-capsulaires antérieurs, et, du côté gauche, une opacité polaire postérieure.
- l'examen du F.O. : des deux côtés : larges plages pigmentaires réalisant l'aspect typique de : "Pseudo-ostéoblastes". Cette pigmentation siège dans la région équatoriale, s'étendant vers la périphérie, mais respecte le pôle postérieur proprement dit.
- les Vaisseaux : les artères : sont très grêles dans leur ensemble; mais surtout au niveau de leur émergence papillaire.
- les veines : ont un aspect normal.
- la pression de l'artère ophtalmique : assez difficile à apprécier correctement, est aux environs de 40 g des deux côtés pour la diastolique (mesurée à l'ophtalmo-dynamomètre de MULLER).
- les Rétinographies : ont été difficiles à pratiquer, étant donné l'opacité des cristallins.
- l'étude du champ visuel : (pratiquée au périmètre de GOLDMANN) à distance de l'action médicamenteuse des Collyres, révèle : l'existence d'un champ tubulaire central, à peu près symétrique des deux côtés, s'étendant sur environ 5° de part et d'autre du point de fixation pour le V/I Du GOLDMANN.
- l'electro-Rétinogramme : est "entièrement éteint quels que soient le mode de stimulation et les conditions d'adaptation de la rétine".

III - EXAMEN COCHLEO-VESTIBULAIRE :

- Audiogramme : Normal
- examen Vestibulaire : Normal.

IV - L'EXAMEN DES AUTRES PAIRES CRANIENNES : Normal

Les réflexes nauséux et du voile sont présents

V - EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

V S = 5/15

Urée (s) = 0,30 g/l

Glycémie = 0,98 g/l

Cholestérol total = 1,80 g/l

B W = Négatif

N.F.S. = Normale

Ionogramme :

K = 0,170 g/l ou 4,30 meq/l

Na = 3,25 " 141 "

Cl = 3,55 " 100 "

Protides totaux = 75 g/l ou 18,2 meq/l

R A = 56 vol %

Electrophorèse des proteines = Normale

Cliché du Crâne)

Thorax) sont Normaux

Rachis)

L'U.I.V. - pas de malformations des voies urinaires excrétrices.

E.C.G. = Normal.

Tests psychométriques : montrent un Q.I. normal.

EVOLUTION : Amélioration progressive des paresthésies et des troubles de la marche au cours de l'hospitalisation.

Les paresthésies au niveau des mains et des pieds disparaissent complètement après 3 mois d'évolution . Quant aux troubles de la marche, ils régressent x progressivement; il n'y a plus de steppage.

A la sortie, l'examen montre (24 décembre 1965) :

- aux membres supérieurs : la force musculaire est redevenue pratiquement normale . Seuls l'adducteur du pouce et l'opposant du pouce ont une force un peu diminuée.
- Les Réflexes Stylo-Radiaux et cubito-pronateurs : sont abolis.

- Les Réflexes Bicipitaux : sont présents des deux côtés, mais faibles.
- les Réflexes Tricipitaux : sont présents, plus vifs à gauche.
- Il n'existe aucun trouble de la sensibilité.

- Aux membres inférieurs : Il persiste un déficit moteur assez important des 2 loges antéro-externes (chiffré à 2+), mais celui des quadriceps et triceps suraux pratiquement disparu.
- Les Réflexes Rotuliens et Achilléens sont présents (plus faibles à droite qu'à gauche.)

Une nouvelle ponction lombaire est pratiquée le 21 décembre 1965, elle montre :

- Albumine = 1,10 g/l
- 8 lymphocytes /mm³
- B W = négatif.

La malade, depuis est régulièrement suivie : aucun incident particulier n'est à signaler depuis son hospitalisation . Elle ne signale que quelques paresthésies des avant-bras, disparaissant rapidement après le lever.

- Aux membres supérieurs : Il n'existe plus aucun déficit moteur.
- Les Réflexes (sauf le Bicipital) sont présents et assez vifs.
- Aux membres inférieurs : Il persiste un déficit global de la loge antéro-externe assez discret, sans troubles de la marche.
- Les Réflexes : - Rotuliens : sont Présents.
Achilléens : sont ABOLIS.

Nous ajouterons qu'une importante étude chimique a été pratiquée à l'I.N. de SANTÉ et de RECHERCHE MEDICALE (Dr.Ph.LAUDAT et Dr.WOLFF) : elle met en évidence "La présence d'un PIC ANORMAL important (situé entre l'Acide Palmitol eique et l'Acide Stéarique, sur les Chromatogrammes du Sérum et des Urines . Ce corps identifié étant l'Acide PHYTANIQUE (ou 3-7-11-15 Tétraméthyl-héxadécanoïque) = acide monocarboxylique en C20, à longue chaîne saturée et ramifiée .

La Présence de l'Acide Phytanique, a été mise en évidence par KLENCK et

KAHLKE en 1963, pour la première fois, dans les viscères d'un enfant atteint de Maladie de REFSUM, et ce sont ces Auteurs qui ont apporté le "sceau" d'une individualité Biochimique au Syndrome Clinique isolé par S.REFSUM.

Chez Melle G...MICHELE, la présence de l'Acide Phytanique, dans les Urines est remarquable, atteignant : 54,7% des Acides Gras Urinaires.

Dans le Sérum Sanguin : la proportion est de 10,2%, répartie inégalement entre les diverses fractions, avec une prédominance relative et absolue dans les Tri-Glycérides, en quasi absence dans les esters du Cholestérol.

En dehors des modifications en valeurs relatives dues à la présence du composé anormal, le Lipidogramme de Melle G. est Normal.

Les Protides Sériques : sont Normaux quantitativement (75 g/l) et qualitativement à l'Electrophorèse sur papier.

EN RESUME : L'association d'une Rétinite Pigmentaire (constatée pour la première fois à l'âge de 9 ans) et d'une Neuropathie périphérique, prédominant aux membres inférieurs, avec dissociation Albumino-cytologique, du L.C.R.; ayant évolué sous forme d'une Poussée régressive, chez une malade de 21 ans, fait penser qu'il s'agit d'une Maladie de REFSUM.

Le diagnostic, étayé par les récentes données biochimiques, a été confirmé par Monsieur REFSUM à qui ce nouveau cas fut présenté récemment.

VI -- ETUDE SYNTHETIQUE A PARTIR DES PUBLICATIONS DE LA LITTERATURE DU SYNDROME de REFSUM

En insistant plus particulièrement sur la Symptomatologie oculaire, nous étudierons maintenant, d'une manière générale, le Syndrome de REFSUM.

I -- Au point de vue étiologique :

Il est certain que cette affection présente un caractère familial, car on a pu voir que, dans une même fratrie, plusieurs enfants étaient atteints simultanément.

La notion d'hérédité a pu être renforcée : dans 14 cas, la consanguinité des parents a été mise en évidence.

La tare serait donc transmise sur un mode récessif, les ascendants étant indemnes de toute affection malformative, les anomalies congénitales étant, par contre, retrouvées chez les collatéraux.

Les deux sexes peuvent être atteints indifféremment, mais les hommes (16 cas) sont un peu plus touchés que les femmes (10 cas).

Le L'âge des malades : Lors de la première poussée polynévritique, est assez variable : en moyenne, vers 20- 30 ans (17 cas), mais des cas où la maladie s'est manifestée chez des enfants de moins de 7 ans (5 cas) ont été rapportés, ainsi que des cas à début plus tardif (hommes de plus de 50 ans).

On a noté également que dans une même famille, où plusieurs enfants sont atteints, l'affection débute à peu près au même âge.

II -- Etude clinique :

Nous rappellerons tout d'abord, que le Syndrome de REFSUM se manifeste sous forme de poussées plus ou moins regressives, ce qui est inhabituel dans les affections dégénératives.

Au cours d'une poussée, (en se rapportant aux cas publiés), nous constatons que certaines atteintes sont plus fréquentes que d'autres, ce qui nous permettra de relever : des signes constants, des signes caractéristiques (plus irréguliers), des signes isolés (non caractéristiques).

- Signes constants :

Ce sont les atteintes neurologiques auxquelles s'associe toujours une symptomatologie oculaire.

A - Les signes neurologiques : toujours au premier plan : il s'agit d'une Polyradiculonévrite qui évolue très souvent par poussées et qui s'accompagne toujours d'une hyperalbuminorachie.

- La Polyradiculonévrite :

En général, d'installation assez rapide, précédée quelquefois d'une poussée fébrile, d'une infection Rhino-Pharyngée . Elle peut être annoncée par des paresthésies (fourmillements dans les mains et les pieds) ou des douleurs dans les membres.

Parfois, le début est brutal : avec sensation de dérobement des jambes diminution de la force musculaire dans les mains.

Période d'état : Forme complète : quadriplégie flasque, symétrique, prédominant aux extrémités distales des membres.

Troubles moteurs : variables : de la simple parésie à la paralysie complète confinant le malade au lit.

" diffus : (mais dans les formes incomplètes, ou au début d'une poussée, l'atteinte peut être localisée aux membres supérieurs ou inférieurs). La prédominance distale est toujours respectée.

Troubles réflexes : Les Réflexes tendineux : sont diminués ou abolis dans les territoires atteints.

Aux membres inférieurs : l'abolition du réflexe Achilléen est constante.

Les réflexes Cutanés : R.C. Plantaire : peut être indifférent du fait de la paralysie.

R.C. Abdominal : aboli fréquemment.

Atrophie musculaire : est constante . Considérable parfois, frappant tous les muscles des membres, ou plus localisée, atteignant surtout les extrémités (petits muscles de la main et des pieds).

TOUSSAINT et COERS ont décrit un cas où l'atrophie était remplacée par "impression d'hypertrophie" (Jambiers antérieurs dont la masse paraissait oedématiée) . Mais une biopsie de ces muscles montra qu'il s'agissait bien d'une atrophie, avec les fibres musculaires à tous les stades d'atrophie, certaines étant même formées par des bandes sarcolemmales contenant de très nombreux noyaux).

- A signaler que des fasciculations ont pu être observées au niveau de ces muscles en voie d'atrophie.

Troubles Sensitifs : variables : il existe des formes très douloureuses mais dans l'ensemble, les douleurs ne sont pas constantes (signalées dans 13 cas).

Sensibilité Superficielle : son atteinte est rare . Elle a été trouvée normale dans 10 cas.

Sensibilité profonde : est souvent atteinte, avec Ataxie, troubles de l'équilibre et signe de Romberg POSITIF, dans presque toutes les observations . L'installation des troubles de la Sensibilité Profonde, serait antérieure à celle des troubles moteurs.

Il n'existe pas de signe pyramidal ou extra-pyramidal, pas de troubles sphinctériens.

La palpation des Troncs nerveux : pas d'hypertrophie (chez un seul malade, GORDON, HUDSON, ont perçu les nerfs cubitaux, mais il présentait une atrophie musculaire très importante.

Il s'agit donc, d'un tableau de Polyradiculonévrite des membres à prédominance distale, avec atteinte importante de la sensibilité profonde.

Parfois la topographie est plus étendue : ASHENHURST a observé en outre une paralysie faciale inférieure bilatérale et des fasciculations au niveau de la langue (dont la protrusion était limitée et diminution de la force musculaire des sterno mastoïdiens)

GORDON, HUDSON, eux, ont observé une importante atrophie des muscles Intercostaux (d'où une grosse gêne à l'inspiration).

Atteinte Cérébelleuse : REFSUM et GORDON, pensent qu'en plus de l'Ataxie un élément cérébelleux existe, en effet, ils trouvent fréquemment :

- un Nystagmus (de faible intensité)
- un tremblement intentionnel
- parfois une Dysnétie et une Adiadicocinésie.

Pour FLEMING, VALTEMA, VERJALL : Ces symptômes doivent être imputés à l'atteinte simultanée de la motricité et de la sensibilité profonde.

Dans le cas de HEYCOCK et WILSON : on peut affirmer cette atteinte : il s'associe à une Ataxie très intense (avec démarche titubante, une dysnétie, un tremblement des 2 bras, une dysarthrie de type cérébelleux et un Nystagmus Rotatoire.

La dissociation Albumino-Cytologique du L.C.R. : une augmentation isolée de l'Albumine dans le L.C.R. a été constatée dans tous les cas où la P.L. a été pratiquée.

La constance de ces troubles est de grande valeur.

Le taux d'Albumine oscille entre 2 et 7 g/l. Le chiffre le plus élevé (GORDON, HUDSON) a été de 20 g/l.

Dans les formes incomplètes et entre les poussées, le L.C.R. présente une composition normale.

L'évolution : est parallèle à celle de la maladie (et particulièrement des paralysies)

VALTEMA et VERJALL ont observé un malade qui a fait 9 poussées successives, suivies à chaque fois d'un rétablissement presque total.

Ils ont pu, au cours de 7 poussées, voir que le taux d'Albumine augmentait progressivement pendant les poussées, atteignant un Maximum au moment où les Paralysies étaient les plus graves, diminuant ensuite, au cours de la phase d'amélioration clinique.

Le taux d'Albumine est augmenté dans le liquide Lombar, et dans le li-

guide Céphalique (VALTEMA et VERJAAL ont trouvé une augmentatio plus importante dans le Liquide Rachidien que dans le Liquide Cisternal - au cours d'une recherche simultanée avec dans : le Liquide Rachidien = 4,35 g/l
le Liquide Cisternal = 2 g/l

L'Electrophorèse du L.C.R. a été pratiquée (ASHENHURST) : les résultats ont été normaux (un cas avec une Augmentation des β et γ Globulines.

Actuellement, aucune explication définitive n'a été donnée à ce phénomène il s'agirait, peut être d'un trouble de la circulation et de l'absorption du L.C.R., provoqué par l'épaississement des Racines Nerveuses.

B - Les signes Oculaires; peuvent être classés, selon leur importance et leur fréquence en 3 groupes :

- Les signes Rétiniens : évoquant une Dégénérescence Tapéto-Réti - nienne, qu'on trouve dans toutes les observations.
- Les signes Pupillaires (moins fréquents)
- Les Anomalies Oculaires congénitales, beaucoup plus rares.

I - Signes de Dégénérescence Tapéto-Rétinienne :

Des observations de la Littérature, nous pouvons dégager des éléments caractéristiques principaux de la Dégénérescence Tapéto-Rétinienne du Syndrome de REFSUM.

Etude des Observations Oculaires de la Littérature :

REFSUM

Malade N°1

VODG = -6 2/10

- Héméralopie remontant à l'enfance
- Le champ visuel : réduit à 10° autour du point de Fixation.
- FODG = Papilles NORMALES
- Rétine NORMALE

Malade N°2

VODG = (90° - 1,5) - 3,5 5/10

- Héméralopie
- et retrecissement du Champ visuel, depuis plusieurs années.

- FODG = Artères un peu fines
- Rétine = NORMALE

Malade N°3

VODG = - 0,50 10/10

- Héméralopie
- et Retrecissement du Champ Visuel, depuis 4 ans.
- FODG = Artères retrécies
- A la périphérie du F.O. : La Choroïde est Atrophique avec quelques rares vaisseaux choroïdiens.

Il existe de petits dépôts de Pigment (poivre et sel), éparpillés sur toute la Rétine.*

Pas d'aspect Typique en Ostéoblastes.

Malade N°4

VODG = 9/10

- Héméralopie depuis 8 ans.
- Champ visuel Tubulaire, ne dépassant pas 20° des deux côtés.
- A gauche : petit îlot de perception visuelle entre 30 et 35° dans le secteur Temporal, sur le Méridien Horizontal.
- FODG = Papilles un peu pâles, avec des contours mal définis.
- artères = calibre un peu diminué.

Il existe de petits dépôts bruns, éparpillés sur la rétine et une hyperpigmentation de la macula Gauche.

- 3 mois plus tard , FODG => papilles plutôt pâles
 - Artères et Veines retrécies.
 - sous la Macula : fin remaniement pigmentaire de type chorio-rétinien.

A la périphérie : modifications pigmentaires disséminées, avec quelques rares "figures" en Ostéoblastes.

Malade N°5

VODG = 10/10

- Héméralopie, depuis 8 ans.
- Champ visuel : limité concentriquement
- FODG = quelques remaniements pigmentaires, à la périphérie de la rétine . Pas d'aspect en Ostéoblastes.

REESE et BARETA :

- Champ Visuel : retréci de façon marquée.
 - FODG = Artères : Filiformes.
- Degenerescence Pigmentaire bilatérale.

FLEMING :

Malade N°1

Myopie forte VOD = perception lumineuse

VOG = 6/36

- Héméralopie depuis l'enfance
- Rétinite pigmentaire, constatée à 15 ans
- Champ visuel : Impossible à examiner
- FODG = Papilles pâles

Modifications dégénératives à la périphérie de la Rétine et dans la région maculaire.

Opacités cristalliniennes bilatérales.

Malade N°2

- Héméralopie depuis l'enfance
- Champ visuel : Retrecissement marqué des deux côtés.
- FODG = papilles Normales

Vaisseaux : Normaux

Nombreux petits dépôts pigmentaires d'aspect "poivre et sel".

BILLINGS

- Héméralopie depuis l'enfance
- Myopie
- Champ visuel : retrécissement concentrique
- opacités cristalliniennes.
- FODG = Dépôts pigmentaires de la Rétine, évoquant une Rétinite pigmentaire Atypique.

ASHENHURST

Malade N°1

- Héméralopie
- Champ visuel = limité concentriquement.
- FODG = Dégénérescence Rétinienne peu marquée, avec de fins dépôts pigmentaires.

Malade N°2

- Héméralopie ancienne, certaine depuis 4 ans.
- Champ visuel = limité concentriquement
- Opacités cristalliniennes sous-capsulaires postérieures.
- FODG = Rétine Atrophique d'aspect "poivre et sel".

Malade N°3

- Champ visuel = rétréci concentriquement.
- FODG = Quelques Opacités Ponctuées dans la couche Postérieure.
- Artères = calibre très diminué
- Aspect Atrophique de la Rétine.
- VODG = 6/36

EDSTROM

Malade N°1

- Héméralopie
- Champ visuel = rétréci concentriquement
- FODG = Papilles Normales.

Artères = calibre diminué

Pigmentation rétinienne, grossière, Atypique.

Malade N°2

- Héméralopie apparue en même temps que les premiers symptômes neurologiques VOD = 8/10 VOG = 6/10

- Quelques mois plus tard, l'examen du F.O. : Oedème Rétinien Bilatéral avec saillies de la papille droite de 1 à 2 dioptries.

Les artères dans l'ensemble étaient rétrécies, mais les Veines de calibre Normal.

Opacité du Vitré des deux côtés et précipités dans la chambre antérieure droite.

- Champ visuel = à Gauche = Normal
à Droite = Rétréci concentriquement.

Un mois plus tard, l'Oedème Rétinien était résorbé; à sa place, il y avait de petites tâches jaunes éparpillées sur toute la surface de la Rétine. Il y avait de plus, de fins remaniements pigmentaires.

à gauche = la Macula était Hyperpigmentée.

Les deux papilles restaient floues, les Artères très rétrécies.

Le malade décédé quelques mois plus tard, de nouveaux examens ne purent être pratiqués.

GORDON et HUDSON

Malade N°1

- Héméralopie depuis 20 ans.

- Champ visuel = rétréci concentriquement.

- Diminution de l'Acuité visuelle

- Cataracte Bilatérale

- VOD = 5/10

- VOG = 1/10

- FODG = Atrophie optique

Rétinite pigmentaire.

Malade N°2

- Héméralopie depuis 10 ans
- Champ visuel = Rétréci concentriquement depuis 5 ans
- Opéré d'un Glaucone de L'O.G.
- Perçoit uniquement la lumière de cet oeil.
- VOD = 6/18
- FODG = Papilles normales.

Aspect hyper pigmenté de la Rétine

- Cataracte de l'OG (ne permet pas de voir le FO)

TOUSSAINT et COERS

- Champ visuel = retréci concentriquement
- Cécité Droite
- VOG = 1/20 Cataracte en soucoupe postérieure bilatérale
- FODG = Papilles jaune-chaouis.

Vaisseaux filiformes.

Migration périphérique et superficielle du Pigment rétinien,
qui apparaît sous l'aspect d'une couronne équatoriale d'Ostéoblastes.

VALTEMA et VERJAAL

- Cataracte congénitale bilatérale, opérée à l'âge de 2 ans 1/2
- Champ visuel = rétréci concentriquement à 10-20°
- VOD = 3/60
- VOG = 1/8
- Aphakie bilatérale
- FODG = papilles normales

Vaisseaux = retrécis

Atrophie de la Rétine

A la périphérie de la Rétine = Tâches pigmentaires de
formes et dimensions variables.

THIEBAUT-LEMOYNE et GUILLAUMAT

- Hénéralopie
- Champ Visuel considérablement rétréci.

Examen oculaire pratiqué en 1939

- VODG = 5/10
- Syndrome de Rétinite Pigmentaire, SANS Pigment.
- Dans chaque oeil, il existe un Kyste ardoisé qui paraît collé à la rétine.

Examen en 1956 : Glaucome Aigu, nécessitant une iridencleisis de l'O.D.

Le lendemain : Glaucome aigu de l'O.G., traité de la même façon.

En 1959 : Cataracte de l'O.D. qui est opérée.

L'acuité visuelle passe de 1 à 3/10

La cataracte de l'O.G. est ensuite opérée, mais une poussée fibreuse de la chambre antérieure, aboutit à la Séclusion pupillaire.

En 1960 : l'O.G. est atrophique

VOD = 2/10

Le champ visuel est réduit au point de vue fixation.

L'examen du F.O. = Aspect typique de rétinite Pigmentaire . La Rétine est exsangue .

Les Artères sont presque invisibles, les veines réduites à un fil.

La Rétine a une couleur ardoisée . Elle est parsemée d'amas pigmentaires et de plaques de dégénérescence . Atrophie choroidienne.

Dans le Vitré : le kyste déjà vu en 1939, maintenant détaché de la Rétine.

PECKER, ARDOUIN, PETIT, FEUVRIER :

- Hénéralopie depuis l'adolescence.
- VODG = 4/10 après correction d'une myopie de - 5 D.
- Champ Visuel : rétréci concentriquement.
- FODG ≠ papilles bien colorées; artères filiformes; veines normales.
- Nombreux îlots plus ou moins réguliers de pigments . Aspect de Rétinite pigmentaire atypique.

La lecture de ces Observations nous permet de reconnaître des traits communs aux dégénérescences Tapeto-Rétiniennes qui, malgré l'appellation de Rétinites Pigmentaires Atypiques, évoquent de très près la forme Typique.

L'Héméralopie : Signe fonctionnel le plus évocateur . Précocité, de grande valeur dans les dégénérescences Tapeto-Rétiniennes, elle désigne la chute de l'acuité visuelle aux bas éclairages et à l'obscurité . Trouble lié à l'augmentation du seuil lumineux portant non seulement sur l'amplitude de l'adaptation, mais encore sur sa vitesse.

C'est un signe constant dans le Syndrome de REFSUM (sauf chez de très jeunes enfants) . Son début exact : difficile à préciser, en moyenne, 5/10 ans avant les troubles moteurs . Elle précède également la diminution de l'acuité visuelle centrale.

Chez les deux premiers malades de REFSUM, elle était associée à une mauvaise vision et à un rétrécissement important du champ visuel, mais il n'existait pas d'anomalies ophtalmoscopiques : il s'agissait probablement d'une forme de début, dans laquelle les anomalies Rétiniennes n'avaient pas eu le temps de se manifester.

Le Sens Lumineux : étudié une fois chez le Malade N°3 de REFSUM montre :

- une courbe d'adaptation anormalement plate
- aucune amélioration du tracé, après Vitaminothérapie A. à fortes doses.
- Les modifications du Champ Visuel :

Dans la Rétinite Pigmentaire classique : elles débutent par un Scotome en croissant, et se complètent rapidement pour donner un Scotome Annulaire, qui évolue pour aboutir à un Retrécissement concentrique du Champ Visuel.

Dans le Syndrome de REFSUM, les examens Périmétriques, pratiqués au moment de l'atteinte nerveuse, montrent que dans la majorité des cas, le Champ Visuel est déjà rétréci, souvent tubulaire.

Chez le Malade N°4 de REFSUM : conservation dans le champ visuel, en plus de la vision centrale (ne dépassant pas 20°), d'un petit îlot de perception visuelle du côté Gauche - entre 30 et 35°, sur le méridien

horizontal dans le secteur temporal . D'où existence probable, entre les îlots centraux et périphériques d'un scotome annulaire, largement étendu depuis.)

Les modifications du Champ Visuel sont une preuve supplémentaire de l'ancienneté du processus dégénératif de la Rétine.

Les Modifications Ophtalmoscopiques:

On peut distinguer :

A - Des signes Communs au Syndrome de REFSUM et à la Dégénérescence Tapéto-Rétinienne périphérique classique.

Ils intéressent toute la Rétine et suffisent, surtout s'ils sont associés à une Héméralopie et à un rétrécissement du Champ Visuel, à affirmer la Dégénérescence Tapéto-Rétinienne.

Ce sont :

- Les Anomalies de la Papille : Atrophie particulière de Type Ascendant lui donnant une coloration spéciale : cireuse, jaune-chamois.

Cette atrophie implique que la dégénérescence évolue déjà depuis longtemps.

- Le rétrécissement des Vaisseaux Rétiniens :

- Les artères : sont grêles; elles deviennent filiformes à distance de la papille.

- Les veines : participent souvent au même processus.

Les Vaisseaux n'ont été trouvés Normaux que 2 fois.

- L'Atrophie de la Rétine : la rétine est souvent pâle, décolorée, laissant transparaître les vaisseaux choroïdiens.

Elle prend souvent un aspect "plombé" caractéristique.

Classiquement, il s'y associe une Atrophie de la Choroïde.

B - Des Signes Ophtalmoscopiques particuliers au Syndrome de REFSUM :

Ils portent surtout sur les modifications pigmentaires de la Rétine.

Dans la forme classique :

- Elles débutent dans la région équatoriale et se propagent vers la périphérie et le centre, respectant la Macula.

- Leur disposition : surtout périvasculaire.
- Elles se manifestent sous la forme de tâches noires et ramifiées, comparées à des corpuscules osseux (= Ostéoblastes).
- Leur apparition est parfois tardive . Elles sont parfois très discrètes et peuvent même manquer.
- Leur constatation n'est pas indispensable au diagnostic.

Dans le Syndrome de REFSUM :

On peut observer :

- Un aspect de saupoudrage pigmenté (décrit sous l'appellation de : Chorio-Rétinite "poivre et sel", comparable à la chorio-rétinite dite "Hérédosyphilitique", mais elle survient ici en dehors de toute positivité des Réactions Sérologiques . C'est la forme la plus fréquemment rencontrée.

- Des tâches pigmentaires périphériques, de formes et de dimensions variables, parfois de coloration plus brunâtre, mais n'ayant pas la forme en ostéoblastes.

- Une Hyper-pigmentation diffuse de la Rétine ou au contraire une absence totale de dépôts pigmentés, réalisant une forme particulière de Rétinite Pigmentaire dite "sans pigment".

- Ailleurs, il existe des anomalies de répartition du pigment : formes mixtes où une diminution rapide de l'acuité visuelle s'associe à l'atteinte périphérique . Association qui peut s'observer dans les formes classiques.

A part, nous citerons une observation particulière où la Rétinite Pigmentaire est apparue après une phase d'irido-cyclite et de chorio-rétinite d'allure inflammatoire.

C - Des signes associés : Ils sont semblables à ceux que l'on peut rencontrer au cours des Rétinites Pigmentaires typiques.

- Myopie dans 4 cas.
- Glaucome : dans 2 cas. (Pour certains ce serait une complication sclérose du Système vasculaire de l'Angle, blocage pigmentaire), pour d'autres ce serait une malformation associée.)

- Kyste du Vitré : Observé dans le cas de THIEBAUT, LEMOYNE et GUILLAUMAT

Il s'agissait :

- soit d'une manifestation abiotrophique de la rétine, résultant de produits de désintégration de la Rétine,
- soit de reliquats embryonnaires,
- soit enfin, dans les cas unilatéraux de kystes dont l'origine peut être diverse : toxique, parasitaire..., entraînant la formation d'une Rétinite pigmentaire secondaire.

- Opacités cristalliniennes : dans 7 cas, complications dans certains cas, abiotrophie du cristallin dans d'autres.

Elles se manifestent le plus souvent par des opacités à point de départ dans les couches postérieures du cristallin.

- Anomalies Pupillaires : diverses .

Son évolution : Son début précède toujours de plusieurs années les premiers symptômes neurologiques, remontant parfois même à l'enfance . Son évolution et sa gravité : comparables à celle de la forme typique . L'évolution se fait vers la Cécité en un temps, qui varie selon les malades.

En conclusion : on peut dire qu'en dépit de l'aspect ophtalmoscopique, la dégénérescence tapéto-rétinienne du syndrome de REFSUM, par ses signes fonctionnels, son évolution, ses associations, se comporte comme la dégénérescence classique, pouvant être assimilée à une forme équivalente.

- L'Electro-Rétinogramme : étudié une fois chez le malade de VALTEMA et VERJAAL (chez qui existaient des tâches d'aspect et de dimension très variables à la périphérie rétinienne) : Après adaptation à l'Obscurité, la réponse photopique de la Rétine D. et G. : très diminuée, respectivement à 55 et à 35 mV.

Il n'existait aucune activité scotopique, la fréquence critique de fusion (F C F) électrorétinographique démontre également une réponse photopique très diminuée.

Les Auteurs concluent à une Réponse Electro-Rétinographique avec Absence de l'activité des Bâtonnets et une Déficience très marquée du système des Cônes.

Les dégénérescences Tapéto-Rétiniennes ont beaucoup bénéficié des enregistrements électriques de la Rétine : La perturbation est si caractéristique qu'on peut la considérer comme un signe capital de la maladie.

L'Electro-Rétinogramme est généralement éteint dans les Rétinites Pigmentaires, mais il est parfois subnormal . Dans ce cas, la méthode dynamique d'exploration de la rétine s'adaptant à l'obscurité est particulièrement utile car elle permet d'individualiser les variations de l'activité des deux systèmes photopique et scotopique . La FCF est obtenue aussi bien au cours de l'adaptation à la lumière qu'à l'obscurité.

Ces différentes méthodes permettent de mettre en évidence le caractère essentiel de la Rétinite Pigmentaire qui est l'absence d'activité des Bâtonnets et à un degré moindre celle des Cônes.

Le seul tracé obtenu en cas de syndrome de RETSUM est un argument de plus à l'identité de sa Dégénérescence Tapéto-Rétinienne et de celles des formes classiques.

Ses modifications permettent d'éliminer la possibilité d'une Rétinite Pigmentaire secondaire, comme l'observation N°2 d'EDSTROM pouvait le laisser supposer.

II - Les signes Pupillaires :

Leur étude porte sur 24 Malades où ils ont été constatés 15 fois =(60% des cas.)

Ils se sont manifestés par :

1 - Un Myosis : observé dans 12 cas en dehors de toute Spécificité.

Il s'accompagne parfois d'une inégalité et d'une irrégularité pupillaires, d'une très mauvaise dilatation sous l'effet des Mydriatiques.

Son apparition est ancienne.

2 - Des modifications des Réflexes Pupillaires :

Toujours associées au Myosis, elles ont été également observées isolément dans 3 cas d'intensité variable : allant de la lenteur et de la diminution d'amplitude à l'areflexie totale.

Elles portent sur :

- Le réflexe photo-moteur : - trouvé lent dans 8 Cas.

- " aboli dans 5 cas.

Son atteinte isolée : a été constatée 2 fois.

- La réaction pupillaire à l'accomodation-convergence :

-lente dans 7 cas.

-abolie " 5 cas.

Son atteinte Isolée : dans 1 cas.

L'évolution peut se faire vers la Pupillotonie vraie qui a été observée 5 fois.

III - Des anomalies Congénitales associées :

Dans l'ensemble elles sont rares : on a observé :

- I Cataracte Congénitale (cas de VALTEMA et VERJAAL)

- I Ptosis bilatéral et une Paralysie de la latéralité (cas de HEYCOCK et WILSON)

- Des signes caractéristiques, mais inconstants :

Ils sont évocateurs, mais on les rencontre plus irrégulièrement.

Ils complètent et contribuent à individualiser la Maladie . Ce sont :

1 - Des troubles Sensoriels : de deux sortes :

- une diminution de l'audition : Fréquente, (17 cas) d'apparition précoce, souvent contemporaine de l'Hétéralopie.

Elle évolue progressivement, s'accroît, parfois brusquement lors des poussées.

Elle peut aboutir à la Surdité complète . Il s'agit toujours d'une surdité centrale, neurogène.

Son association à la Rétinite Pigmentaire, connue sous le nom de Syndrome d'USHER, est l'objet de nombreuses études.

Sa fréquence : Différente selon les Auteurs : de 4 à 18% pour WIBOUT
Elle atteindrait 55% pour LONDON et FEINMESSET.

Elle traduit une atteinte dégénérative simultanée de l'épithélium neuro-sensoriel, de la Rétine et de l'Organe de CORTI.

Dans le Syndrome de REFSUM, cette double atteinte est particulièrement fréquente : 66 %.

- Une Anosmie ou une HYPOOSMIE, a été signalée 9 fois.

2 - Une Ichtyose : fréquente (16 cas)

Parfois c'est un simple aspect rugueux de la peau; se manifeste par une desquamation cutanée faite de squames sèches plus ou moins adhérentes, plus ou moins épaissies.

Elle peut être généralisée et respecte alors habituellement la face et le cuir chevelu . Plus souvent, elle se localise au dos, à l'abdomen aux membres.

3 - Signes cardiaques : Observés dans 13 cas.

Cliniquement : le plus souvent, ils sont latents ou se résument à une Tachycardie régulière, plus rarement à un souffle systolique ou à un assourdissement des Bruits du coeur.

A part : le cas d'un malade d'EDSTROM, chez qui s'est installé brutalement, une insuffisance cardiaque grave, précédée de douleurs précordiales palpitations, pâleur et sueurs.

Généralement, ils sont d'expression Electro-cardiographiques -
(traduisant une altération du fonctionnement myocardique.

- Tachycardie Sinusale.
- Augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire.
- Allongement de l'intervalle Q.T.
- Ondes T anormalement plates, diphasiques, ou négatives.
- Dépression de ST.

4 - Anomalies Osseuses : dans 18 cas, on observe :

- Une Dysplasie épiphysaire : révélée parfois par une Hydarthrose récidivante, ou des fractures répétées (provoquées par des traumatismes minimes.)

Spuvent, c'est une découverte radiologique : inégalités des contours articulaires avec destructions du cartilage et remaniement osseux aboutissant à la formation d'exostoses.

Parfois, il existe des modifications diaphysaires (irrégularités, aspect "soufflé" . Il peut s'y associer un certain degré d'ostéoporose.

- Des malformations diverses :

- anomalies portant sur la longueur et la largeur des phalanges du carpe et du tarse (avec particulièrement atteinte du deuxième orteil.)

- une déformation, des pieds a été signalée :

- pieds creux : dans 3 cas.

- orteils en marteau : dans 2 cas.

- et une déformation des mains : "en griffes" dans 2 cas.

- Déformations de la colonne vertébrale : scoliose ou cypho-scoliose.

5 - Enfin, plus rarement, il a été signalé des Troubles Digestifs : douleurs abdominales diffuses, ou crises de vomissements inexplicables (précédant ou survenant au cours d'une poussée.)

3- Troubles Isolés :

D'autres troubles ont été signalés, mais leur appartenance au Syndrome de REFSUM est discutable :- 1 cas de diabète sucré dans le cas de HEYCOCK et WILSON.

- 1 cas de Cystinurie (ASHENHURST)

- 2 cas d'atrophie testiculaire et troubles de la spermatogenèse (GORDON, HUDSON)

L'évolution :

Elle se fait en règle vers l'aggravation en un nombre d'années variables:

- soit progressivement

- soit selon un mode conférant à la Maladie l'allure d'une Polyradiculo-

névrite à rechutes . Un cas est typique : celui de VALTEMA et VERJAAL, où le malade fit 9 poussées successives (apyrétiques) .

La mort peut survenir, soit subitement, soit lors d'une poussée : le tableau évoquant celui d'une Paralyse Respiratoire ou de troubles Bulbaires (troubles de la déglutition, vomissements incoercibles, collapsus cardiovasculaires.)

Quant à la Thérapeutique : elle est inopérante . L'administration de Vitamine B₁, à fortes doses, ne donne aucun Résultat.

Dans les cas désespérés, ASHENHURST a proposé la Corticothérapie, avec prudence.

Le traitement symptomatique n'est pas négligeable : appareillage orthopédique et traitements des foyers infectieux (à l'origine d'une poussée).

- au point de vue Anato-Pathologique :

Etudes de REESE et BARETA : sur les nerfs périphériques.

Puis de CAMMERMEYER : étude complète des altérations nerveuses, confirmées par les études de KJELLSON, EDSTROM et GORDON.

9 cas ont été vérifiés Anatomiquement.

1 - L'atteinte neurologique principale est la Polyneuropathie Hypertrophique Interstitielle.

Il peut y avoir atteinte de tous les nerfs par ce processus, mais particulièrement des nerfs et racines du Plexus brachial, du Plexus Lombo-sacré, des nerfs Intercostaux, parfois des nerfs Phréniques, Pneumogastriques, Sympathiques.

Macroscopiquement :

- Les Axones : -sont en nombre Réduit.

-Ils sont Atrophiques ou au contraire tuméfiés.

-Les gaines de Myéline ;sont altérées (granulation et fragmentation et parfois même disparition complète).

-Les cellules de la Gaine de SCHAWNN ;sont Hyperplasiques.

Sur les coupes transversales : autour des cylindraxes, fine bordure de myéline, entourée par des cellules de SCHAWNN et des fibres collagènes argentaïnes, disposées en couches concentriques, donnant l'aspect caractéristique en "bulbe d'oignon" . Il existe des dépôts lipidiques (dus à l'atrophie des gaines de myéline.)

Les lésions musculaires sont secondaires : ce sont celles d'une atrophie d'origine neurale avec fibrose réactionnelle et dégénérescence graisseuse.

2 - Les autres Lésions Nerveuses :

Au niveau de la Moelle : Atrophie constante et démyélinisation des Cordons Postérieurs, pouvant se limiter au faisceau de GOLL à laquelle s'associe une dégénérescence rétrograde des cellules de la Corne Antérieure.

Au niveau du Tronc Cérébral : Atteint inconstamment : Demyélinisation partielle du Ruban de REIL médian, des pédoncules cérébelleux supérieurs et inférieurs, des faisceaux Rubro-Spinal et Olivo-cérébelleux; des modifications dégénératives des Noyaux Olivaires Inférieurs, de la partie dorsale des Noyaux Vestibulaires et Cochléaires, du Noyau Rouge et du Noyau du Pneumogastrique.

Au niveau du Cervelet : Modifications identiques . (au niveau du Noyau Dentelé.)

Les Hémisphères Cérébraux : Granulations dans la paroi des ventricules Cérébraux avec surcharge graisseuse au niveau du Pallidum.

On n'a jamais rencontré de lésions inflammatoires ou vasculaires.

3 - Les lésions cardiaques : A l'Hypertrophie massive du Ventricle Gauche, il ne correspond pas de lésion évidente du myocarde, à part quelques Tractus Fibreux . Les fibres cardiaques perdent parfois leur identité : elles sont remplacées par un syncytium avec perte de la striation.

Dans la zone sous-endocardique, il existe des fibres épaissies, partiellement vacuolisées (dont plusieurs furent identifiées comme des cellules de PURKINJE, traduisant une atteinte du Système Nerveux conducteur.)

4- Les Lésions Oculaires : ont été examinées 2 fois :

- Cas de REESE et BARETA : Il y a Atrophie de la Rétine . Toutes les couches étaient anormalement minces : la couche des cellules ganglionnaires, les couches moléculaires interne et externe étaient toutes représentées, mais le nombre de leurs cellules était réduit.

Il y avait disparition complète des cônes et des batonnets.

L'épithélium pigmentaire de la Rétine était atrophique, le pigment presque inexistant.

La membrane de Bruch, dégénérée, avait disparu en plusieurs endroits.

La choroïde, La Sclère et les Nerfs Optiques : paraissaient Normaux.

- cas d'EDSTROM : mêmes anomalies Rétiniennes . Mais ici, les Nerfs Optiques montraient des modifications avancées de même nature que les Nerfs Périphériques . L'infiltration myxomateuse étant remplacée par du tissu fibreux.

En Résumé : L'Hémiatropie Atactique Polyneuritiforme ou Syndrome de REFSUM est une affection héréditaire qui se caractérise sur le plan clinique : essentiellement par :

- une atteinte neurologique où domine une Polyradiculonévrite des membres à prédominance distale, s'accompagnant d'un Syndrome cordonnal postérieur et d'une Dissociation Albumino-Cytologique du L.C.R.

- une atteinte Oculaire représentée par une Rétinite Pigmentaire d'aspect normal par la répartition du pigment et des anomalies pupillaires moins fréquentes.

Plus accessoirement :

- une surdité neurogène et une anosmie
- une Ichtyose
- des troubles de la conduction cardiaque,
- des anomalies osseuses
- des troubles digestifs.

Son évolution lente et progressive, se fait par poussées au cours des-
quelles les symptômes neurologiques s'accroissent.

Le pronostic est toujours réservé, avec le risque de mort subite tou-
jours à craindre.

DISCUSSION

Entité particulière, le Syndrome de REFSUM est de classement nosologique variable suivant qu'il est considéré d'un point de vue ophtalmologique ou neurologique.

Pour l'Ophtalmologiste : Il s'agit d'une forme particulière de Dégénérescence Tapeto-Rétinienne.

Parmi les Maladies Abiotrophiques Tapéto-Rétino-Auriculaires, constituées par le Syndrome d'USHER (Rétinite Pigmentaire + Surdité constante.), le Syndrome de Cockayne (Rétinite Pigmentaire + Surdité-mutité + Nanisme + Micro-céphalie.) et le Syndrome de Laurence Moon Bardet Biedl (Rétinite pigmentaire + Surdité éventuelle+ Dystrophie Adiposo Génitale + Polydactylie), on peut ajouter le syndrome de REFSUM. (dans lequel il existe également une atteinte cochléaire neurogène de grande valeur.)

Mais parmi les Dégénérescences Tapéto-Rétiniennes périphériques, le syndrome de REFSUM se présente de façon particulière : en effet, la plupart des observations qualifie les Lésions Chorio-Rétiniennes de "Rétinites Pigmentaires Atypiques" . Mais REFSUM parle lui, d'une Rétinopathie avec diminution du Pigment Rétinien rendant le Réseau choroidien visible et donnant une "Image de poivre et sel".

Dans notre cas, il s'agit d'une Rétinite Pigmentaire Typique, avec des "deux côtés de larges plages pigmentaires réalisant l'aspect typique de "pseudo Ostéoblastes". Pigmentation siégeant dans la région équatoriale, avec extension périphérique, respectant le pôle postérieur proprement dit."

Du point de vue Neurologique : le Syndrome de REFSUM est encore plus difficile à situer.

FRANCOIS (Hérédité en Ophtalmologie) le considère comme établissant un "pont", entre les dégénérescences Cérébro-Rétiniennes et les Dégénérescences Tapéto-Rétiniennes associées aux Hérédo-Ataxies . Mais en considérant deux affections, telles que le Syndrome de REFSUM et la forme de KUFs de l'Idiotie Amaurotique on voit que :

- Dans le Syndrome de REFSUM : il n'y a jamais de troubles mentaux et qu'il existe une dissociation Albumino-Cytologique très caractéristique dans le L.C.R.
- dans l'Idiotie Anaurotique, il y a une altération des cellules ganglionnaires, caractéristiques des Lipidoses auxquelles elle appartient.

D'autre part, en se guidant sur l'existence d'Anomalies Pupillaires dans l'Anyotrophie Progressive Péronière (CHARCOT MARIE TOOTH) et dans la Névrite Hypertrophique Progressive (DEJERINE SOTTAS), Maria Andrée Van Leuwen pense que ces deux affections doivent appartenir à un même groupe : celui de l'Anyotrophie Neurale Hérédo-Dégénérative.

Les anomalies d'amplitude du Réflexe Photo-Moteur (Lenteur) évoluant vers l'Areflexie Totale, l'Anisocorie, le Myosis, apparaissent dans 40% des cas de Névrites Hypertrophiques et dans 5% des cas de Maladie de Charcot Marie Tooth (mais ici : pas d'Hénéralopie, ni de Rétinite Pigmentaire et le L.C.R. est Normal).

Dans la maladie de DEJERINE SOTTAS, il existe une Hypertrophie des Troncs Nerveux Périphériques, parfois uniquement de nature histologique.

Dans le syndrome de REFSUM, les images histologiques sont celles d'une prolifération fibroblastique et Schawmienne au niveau des nerfs Périphériques, aspects semblables à ceux qui caractérisent la Névrite Hypertrophique de DEJERINE SOTTAS.

Mais dans le Syndrome de REFSUM : il existe une importante augmentation de l'Albumine rachidienne sans modifications cytologiques et ceci constitue un signe particulier que le Syndrome de REFSUM ne partage avec aucune autre affection Hérédo-Dégénérative du Système Nerveux . Ce fait pourrait rapprocher l'affection des Polyradiculonévrites Récurrentes d'origine infectieuse ou inconnue (dont le Syndrome de GUILLAIN BARRE) mais dans tous ces cas, il n'y a jamais de lésions chorio-rétiniennes avec Hénéralopie.

C O N C L U S I O N

Le Syndrome de REFSUM, en raison des Signes Pupillaires semble devoir être classé dans le "cadre" des Anyotrophies Neurales Hérédo-Dégénératives, se rattachant par les Signes Cliniques et Histologiques, des Polyneuropathies Hypertrophiques Interstitielles (essentiellement représentées par la Maladie de DEJERINE SOTTAS) dont il constituerait peut être une forme particulière.

Mais il en diffère par :

- son Evolution parfois régressive
 - l'existence d'une augmentation importante de l'Albumine dans le L.C.R.
 - la découverte récente d'Anomalies Biochimiques (présence d'acide Phytanique) qui apporte au Syndrome de REFSUM une nouvelle particularité : en effet, toutes les recherches entreprises dans les Neuropathies Hérédo-Familiales voisines ont été vaines, de même qu'elles l'ont été dans les Rétinites Pigmentaires.
 - la présence constante d'une Dégénérescence Tapeto-Rétinienne, signant le caractère abiotrophique de la Maladie.
-

Vu, le Président de Thèse

G. OFFRET

Vu, le Doyen de la Faculté

G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

La référence citée la plus ancienne est celle de la monographie de S. REFSUM (1946) qui contient une bibliographie considérable.

La plus récente est celle de BECKER (1966) . On y trouvera les indications bibliographiques complémentaires à celles que nous donnons.

Pour les travaux publiés entre ces deux dates, nous avons dû nous limiter en effet, aux plus importants et à ceux dont nous faisons particulièrement mention.

- ASHENHUST (E), MILLER (J.H.), MILLIKEN (T.G.)
Refsun's syndrome affecting a brother and two sisters.
British medical journal 1958, 2, pp. 414.....
- BECKER (P.E.)
Humangenetik
Geord Thene Verlag, Stuttgart.
- CAMMERMEYER (J.)
Symposium on peripheral neuropathies = Neuropathological Changes in hereditary neuropathies - Manifestation of syndrome "heredopathia Atactica Polyneuritiformis" in the presence of Interstitial hypertrophia polyneuropathy.
Journal of Neuropathology and expérimental Neurology 1956,15, pp 340 -361
- CAMMERMEYER (J.)
Neuropathological changes in hereditary neuropathies : manifestation of the syndrome heredopathia atactica polyneuritiformis in the présence of interstitial hypertrophic polyneuropathy.
J^ournal of Neuropathology and Expérimental Neurology 1956, Vol XV n°3,
July pp 340 - 361.
- CLARK (D.D.) et CRITCHLEY (M)
Heredopathia Atactica Polyneuritiformis (Syndrome de REFSUM)
Proc. Roy. Soc. Med. Journal 1958, 2 pp 414.....

- DEREUX (J)

La Maladie de REFSUM.

Revue Neurologique 1963, 109, 6, pp 599 - 608.

- EDSTROM (R) - GRONTOFT (O) et SANDRING (H)

Heredopathia Atactica Polyneuritiformis : one autopsy.

Act. Psych. & Neurol. Scandinav. 1959, N°1 pp 34-40.

- ELDJARN (L) - TRY (K) - STOKKE (O).

Dietary effects on serum-phytanic-acid levels and on clinical manifestations in hereditary ataxia polyneuritiformis.

The Lancet 1966, March 26, pp 691-693

- ELDJARN (L) TRY (K), STOKKE (O)

The ability of patients with hereditary ataxia polyneuritiformis to oxidize and degrade several isoprenoid branched fatty structures.

The Scandinavian journal of clinical and Laboratory Investigation 1966,

Vol 18, N°2, pp 141-150.

- HARDERS (H), und DIECKMANN (H)

Heredopathia atactica polyneuritiformis . Klinik und Diagnostik des REFSUM Syndroms.

Dtsch.med.Wschr. 1964 - 89 , pp 248-254

- HEYCOCK (J.B.) & WILSON (J)

Diabetes mellitus in a child showing features of Refsum's syndrome.

Arch.Dis. Childhood, 1958, pp 320....

- KAHLES (W)

Über das Vorkommen von 3,7,11,15 - Tetranethyl-Hexadecansäure in Blutserum bei Refsum-Syndrom.

Klin. Wschr. 1963- 41 pp 783-784

- KAHLKE (W)

Refsum - Syndrom. Lipoidchemische Untersuchungen bei 9 Fällen

Klin.Wschr. 1964, 42 pp 1011 - 1016

- KLENK (E. & KAHLKE (W)

Über das Vorkommen von 3,7,11,15 - Tetranethyl-Hexadecansäure (Phytansäure) in den Cholesterinestern und anderen Lipidfraktionen der Organe bei Sinnen

^F
Krankheitsfall unbekannter Genese (Verdacht auf Heredopathia atactica polyneuritiformis (Refsun-Syndrom.)

- Hoppe-Saylers Z. physiol.Chem. 1963- 333, pp 133-139.

- OLESON (T.R.)

A case of heredopathia atactica polyneuritiformis (morbus Refsum).

Acts - Psychiat. & Neurol. Scandinav. 1958, 32 pp 320.....

- PECKER (J) FEUVRIER (V.M) LE HUEROU (Y).

Maladie de Refsum à diagnostic avec certaines polyradiculonévrites à rechutes.

Revue Neurologique 1963, 109, 1, pp 39-44.

- REESE (H) et BARETA (J.)

Heredopathia atactica polyneuritiformis.

Journal Neuropathology and Experimental Neurology 1950, 9, pp 385.....

- REFSUM (S)

Heredopathia atactica polyneuritiformis . A familial syndrome not hitherte described.

1 volume (303 p) Oslo Johan Grundt. Tanum Forlag 1946.

- REFSUM (S.) SALMONSEN (L.) SKATVEDT (N).

Heredopathia Atactica Polyneuritiformis (Refsun) in children.

Journal Pedit. 1949, 35, pp 335.....

- REFSUM (S)

Heredopathia Atactica Polyneuritiformis.

Acta gnetica et statistica Med. 1957, 7 pp 344-347.

- RICHTERICH (R) & Coll.

Refsun's disease (heredopathia polyneuritiformis) an inborn error of lipid metabolism with storage of 3,7,11,15 - tetranethylhexadecanoic acid I Report of a case.

Amer. J. Med. - 1965, 39, pp 230/6

- RICHTERICH (R), KAHLKE (W), MECHELEN (P.van) & ROSSI (E).

Refsun's Syndrom. (Heredopathia atactica polyneuritiformis) ; ein angeborener Defekt in Lipid-Stoffwechsel mit Speicherung von 3,7,11,15 - Tetranethyl-Hexade cansäure.

Klin. Wochenschrift 1963, 41 pp 800-801.

- SALOMONSEN (L) et SKATVEDT (M)
Four cases of hereditary Ataxia Polyneuritiformis in children.
- acta Pediat. 1949 - Suppl. 77 - 44.
- Ninth Northern Pediatric congress Copenhagen, August 1948, pp 13-16.
- STEINBERG (D), ABIGAN (J), MIZE (C), BAXTER (J).
Phytanic acid formation and accumulation in phytol-fed rats.
Biochemical and Biophysical research communications 1965, vol,19 n°4
pp 412.
- STEINBERG (D), ABIGAN (J), MIZE (G), ELDJARN (L), TRY (K), REFSUM (S).
Conversion of U-C 14 - Phytol to phytanic acid and its oxidation in hereditary ataxia polyneuritiformis.
Biochemical and Biophysical research communications 1965, vol. 19 N°6
pp 783-789.
- STOFFEL (W) & KAHLKE (W)
The transformation of phytol into 3,7,11,15- Tetramethyl-Hexadecanoic (phytanic) acid in Hereditary ataxia polyneuritiformis (Refsum's syndrome).
Biochem. Biophys. res. Comm. 1965, Vol 19, pp 33-36.
- THIEBAUT (F) LEMOYNE (J) et GUILLAUMAT (L).
Maladie de REFSUM
Revue Neurologique 1961 t.104 N°2 pp 152-154
- TOUSSAINT (D) COERS (C) & TONNET (N)
Hereditary ataxia polyneuritiformis (syndrome de REFSUM). Constataction clinique et biopsiques.
Bul.soc.Belge Ophtal. 1959, 122, pp 383-402.
- VELTEMA (A.M.) VERJAAL (A).
Sur un cas d'hérédopathie ataxique polynévritique - Maladie de REFSUM.
Revue neurologique 1961, T 104 , N°1 pp 15-23.

